

鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞癌中的生物学意义

文彩荷 钱志大 江圣洁

摘要 目的 通过分析宫颈鳞癌患者中血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)的值,探讨其在宫颈鳞癌临床病理中的意义。**方法** 收集2014年3月~2015年9月就诊于浙江大学医学院附属妇产科医院的272例宫颈鳞癌患者及同期就诊的122例子宫肌瘤患者的血清SCC-Ag数值,并对其进行统计分析。**结果** 宫颈鳞癌组患者中血清SCC-Ag值明显高于对照组($P < 0.01$);血清SCC-Ag值与宫颈鳞癌患者的临床分期、淋巴结转移、间质浸润深度、肿瘤直径明显相关($P < 0.01$),与脉管浸润及组织分化程度无明显相关($P > 0.05$);宫颈鳞癌患者的血清SCC-Ag值治疗后较治疗前明显降低($P < 0.01$)。**结论** SCC-Ag是宫颈鳞癌较为特异性的肿瘤标志物,在其诊治、疗效及预后评估中有较为重要的意义。

关键词 宫颈鳞状细胞癌 血清鳞状细胞癌抗原 肿瘤标志物

中图分类号 R737.33 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.033

Biological Significance of the Squamous Cell Carcinom Antigen in Cervical Squamous Cell Carcinoma. Wen Caihe, Qian Zhida, Jiang Shengjie. Hangzhou Maternity Hospital, Zhejiang 310008, China

Abstract Objective To explore the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) and clinical pathology of cervical squamous cell carcinoma by analyzing the level of the SCC-Ag. **Methods** The level of serum SCC-Ag was measured in 272 patients of cervical squamous cell carcinoma and 122 patients of uterine fibroids. All patients were admitted to Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University from March 2014 to September 2015. The relationship between SCC-Ag level and clinical pathology of cervical squamous cell carcinoma was analyzed at last. **Results** The level of serum SCC-Ag in cervical squamous cell carcinoma was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). Significance correlation was found between the level of serum SCC-Ag in patients with cervical squamous cell carcinoma and clinical stage, lymph node metastasis, interstitial depth of invasion and tumor size ($P < 0.01$). No significant correlation was found between the level of serum SCC-Ag and vascular invasion and pathologic grade ($P > 0.05$). After the radical surgery, the level of serum SCC-Ag in patients with cervical squamous cell carcinoma was significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** SCC-Ag, a specific tumor marker of cervical squamous cell carcinoma, which has a great importance in the evaluation of the treatment, efficacy and prognosis of the cervical squamous cell carcinoma.

Key words Cervical squamous cell carcinoma; Serum squamous cell carcinoma antigen; Tumor markers

宫颈癌是女性生殖系统中发生率最高的恶性肿瘤之一。近年来,宫颈癌的发生率逐年上升,且呈年轻化趋势,随着宫颈癌筛查技术的提高及普及,目前越来越多的宫颈癌被早期发现。有资料显示,宫颈癌中有75%~80%是宫颈鳞状上皮癌^[1]。而鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinom antigen, SCC-Ag)是从宫颈鳞状细胞癌组织中提取的一种糖蛋白,与宫颈鳞状细胞癌的发生、发展有一定的相关性^[2]。目前国内外已广泛将SCC-Ag作为肺癌、食管癌及宫颈鳞癌的监测指标。本研究旨在通过分析宫颈鳞癌患者中血清SCC-Ag值来探讨其在宫颈鳞癌诊治,预

后及疗效评估的意义。

资料与方法

1. 一般资料:选择浙江大学医学院附属妇产科医院自2014年3月~2015年9月住院,并通过病理诊断确诊的宫颈鳞状细胞癌患者272例,患者年龄27~69岁,平均年龄 47.60 ± 8.59 岁,所有宫颈鳞癌患者由2名副主任医师以上肿瘤专科医生进行妇科检查,并按国际妇产科联盟(FIGO,2009年)的临床分期标准进行分期:I_A期29例,I_B期177例,II期及以上66例;按照肿瘤直径进行分组,肿瘤直径 ≥ 4 cm者67例, < 4 cm者205例;并根据术后病理结果,淋巴结阳性者37例,阴性者192例;间质浸润深度 $\geq 2/3$ 者73例, $< 2/3$ 者174例;组织分化程度为高分化者2例,中分化199例,低分化27例;脉管阳性者35例,阴性者194例;同时对59例术前SCC-Ag阳性的宫颈鳞

作者单位:310008 杭州市妇产科医院(文彩荷、江圣洁);310006 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院(钱志大)
通讯作者:钱志大,电子信箱:qianada@163.com

癌患者术后血清 SCC - Ag 水平进行统计分析。并将同期入住的 122 例子宫肌瘤患者作为对照组,年龄患者 25 ~ 56 岁,平均年龄 46.21 ± 5.1 岁。上述患者均已排除其他妇科恶性肿瘤或其他鳞状细胞恶性肿瘤,如食管癌、肺癌等。

2. 方法:将所有确诊的宫颈鳞癌患者及子宫肌瘤患者术前进行血清 SCC - Ag 测定,并在术后第 2 天对 59 例术前 SCC - Ag 阳性的宫颈鳞癌患者行血清 SCC - Ag 测定。所有患者抽取静脉血 3 ~ 5ml,实验操作由专业人员严格按试剂说明书操作程序进行。结果评定参考值:SCC - Ag < 1.5ng/ml 为阴性界值,SCC - Ag ≥ 1.5ng/ml 为阳性界值。

3. 统计方法:资料采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 *t* 检验或单因素方差分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 宫颈鳞癌组与对照组患者血清 SCC - Ag 值的结果:宫颈鳞癌组共 272 例,其中 SCC - Ag 阳性者 116 例,阴性者 156 例,阳性率为 42.65%,子宫肌瘤组共 122 例,SCC - Ag 全部为阴性。检测结果如下表所示,宫颈鳞癌组 SCC - Ag 值为 4.03 ± 8.23ng/L,明显高于对照组 0.56 ± 0.26ng/L,差异有统计学意义

(*P* < 0.01,表 1)。

表 1 两组 SCC - Ag 检测结果

组别	<i>n</i>	SCC - Ag (ng/ml)	<i>t</i>	<i>P</i>
宫颈鳞癌组	272	4.03 ± 8.23	6.945	0.000
对照组	122	0.56 ± 0.26		

2. 宫颈鳞癌组血清 SCC - Ag 水平与临床病理特征的关系:由于宫颈鳞癌组中ⅡA 期及以上患者例数较少,故将其合并。临床分期越高,SCC - Ag 值也越高,其差异有统计学意义(*P* < 0.01)。其中Ⅰ_A 期患者 29 例,阳性 2 例,阳性率为 6.90%;Ⅰ_B 期 177 例,阳性 68 例,阳性率 33.42%;Ⅱ_A 期及以上人共 66 例,阳性 46 例,阳性率 69.70%。同样,SCC - Ag 的水平与淋巴结转移、间质浸润深度、肿瘤直径均有显著相关性(*P* < 0.01),而与组织分化程度及脉管浸润无明显相关(*P* > 0.05),其中阳性人数及百分率见表 2 所示。

3. 宫颈鳞癌患者行宫颈改良根治(或筋膜外子宫全切)术后血清 SCC - Ag 水平的比较:59 例宫颈鳞癌患者术后 SCC - Ag 水平较术前明显下降,差异有统计学意义(*P* < 0.01);其中有 11 例未转阴,转阴率为 81.67%,详见表 3。

表 2 宫颈鳞癌组血清 SCC - Ag 水平与临床病理特征的关系

组别	亚组	<i>n</i>	阳性[<i>n</i> (%)]	SCC - Ag(ng/ml)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
临床分期	Ⅰ _A 期	29	2(6.90)	0.98 ± 1.47	11.782	0.000
	Ⅰ _B 期	177	68(33.42)	3.05 ± 5.77		
	Ⅱ _A 期及以上	66	46(69.70)	8.00 ± 12.98		
淋巴结转移	阳性	37	30(81.08)	6.76 ± 8.55	2.834	0.007
	阴性	192	64(33.33)	2.59 ± 5.97		
间质浸润深度	≥ 2/3	73	53(72.60)	7.08 ± 10.54	4.609	0.000
	< 2/3	174	39(22.41)	1.37 ± 1.58		
肿瘤直径 (cm)	≥ 4	67	58(86.57)	10.24 ± 13.56	4.912	0.000
	< 4	205	58(28.29)	2.00 ± 3.70		
组织分化程度	高分化	2	0(0)	0.64 ± 0.20	1.170	0.312
	中分化	199	98(49.25)	4.50 ± 8.74		
	低分化	27	9(33.33)	2.13 ± 2.68		
脉管	阳性	35	18(51.43)	3.19 ± 4.08	0.073	0.942
	阴性	194	76(39.18)	3.27 ± 6.99		

表 3 宫颈鳞癌组患者手术前后血清 SCC - Ag 水平

组别	<i>n</i>	SCC - Ag (ng/ml)	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗前	59	6.99 ± 7.51	5.972	0.000
治疗后	59	1.10 ± 0.99		

讨 论

血清 SCC - Ag 最早是从宫颈鳞癌中分离出来的,但它却也广泛存在于正常组织中,当人体的正常

组织发生癌变,癌细胞通过抑制细胞凋亡途径从而使血清 SCC - Ag 在体内高表达^[3]。本研究中也看出,宫颈鳞癌组中血清 SCC - Ag 值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),与曾艳等^[4]、孙桂芳等^[5]研究结果一致。国内外研究发现,血清 SCC - Ag 值与宫颈鳞癌的临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移、间质浸润深度密切相关,与组织分化程度及脉管浸润无明显相关性,这与本研究结果一致^[6-8]。

由于本研究中早期宫颈鳞癌患者较多,使得研究组总体阳性率下降。宫颈鳞癌组中总的阳性率为 42.65%,Ⅰ_A 期患者阳性率为 6.90%,SCC - Ag 值为 $0.98 \pm 1.47 \text{ ng/L}$,Ⅰ_B 期阳性率 33.42%,SCC - Ag 的值为 $3.05 \pm 5.77 \text{ ng/L}$,Ⅱ_A 期及以上阳性率 69.70%,SCC - Ag 的值为 $8.00 \pm 12.98 \text{ ng/L}$,由此可见,随着宫颈鳞癌临床分期的升高,SCC - Ag 的阳性率及数值也随之升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。故术前血清 SCC - Ag 水平越高,可能预示着患者临床分期越晚,预后越差。

宫颈癌预后的高危因素包括宫旁阳性、淋巴结阳性、切缘阳性,次高危因素包括脉管阳性、浸润深间质、肿瘤直径 $> 4 \text{ cm}$ 、低分化,术后高危因素的存在极大的影响了患者的预后及 5 年生存率,同时患者短期内复发及转移的风险也随之增高。因此,宫颈癌治疗前进行病情及相关高危因素的评估,对宫颈癌后续治疗方案的选择有一定的指导意义。

淋巴结转移是宫颈癌预后的相对独立的预测指标,当宫颈癌患者发生淋巴结转移,其生存率明显下降^[9]。本研究发现,SCC - Ag 的水平与淋巴结转移、间质浸润深度、肿瘤直径均有显著相关($P < 0.01$);而与组织分化程度及脉管浸润无明显相关($P > 0.05$),其提示随着 SCC - Ag 水平的升高,淋巴结转移、宫颈浸润深间质、巨块型肿瘤发生的概率也随之增加。段传菊等^[10]的研究也显示,早期宫颈鳞癌淋巴结转移与血清 SCC - Ag 水平、肿瘤直径及宫颈浸润深度、脉管阳性等密切相关。李秀芳等^[11]的研究表示,肿瘤直径 $\geq 4 \text{ cm}$ 、术前 SCC - Ag 水平 $> 3 \text{ ng/ml}$ 的患者比较容易发生淋巴结转移。当肿瘤直径越大,肿瘤细胞分泌释放于体内的 SCC - Ag 水平也越高。同样随着宫颈浸润深度的增加及临床分期的升高,SCC - Ag 水平也越来越高,考虑可能因为宫颈间质浸润深及临床分期晚的患者的微血管及淋巴管的通透性增加,SCC - Ag 比较容易进入血液中。SCC - Ag 属于丝氨酸蛋白酶抑制家族,相关研究显示,其具有

调节细胞迁移及 E - 钙黏蛋白表达的作用,对鳞癌的转移、侵袭可能起到一定的作用。有关血清 SCC - Ag 值与组织分化程度及脉管浸润之间关系的研究较少,段传菊等^[10]的研究认为脉管癌栓阳性是淋巴结转移的独立危险因素,而有关于脉管浸润及组织分化程度与血清 SCC - Ag 值之间的关系有待进一步研究。

本研究显示,部分宫颈鳞癌患者手术后血清 SCC - Ag 水平较术前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。这表明此类患者宫颈癌手术治疗效果明显,也可以说明 SCC - Ag 在治疗效果评估上有重要意义。早期宫颈鳞癌,在经过根治性手术后基本可以将至正常,而晚期宫颈鳞癌,术后复查 SCC - Ag 过程中,可能不能将至正常,甚至降而复升。本研究中 59 例术前 SCC - Ag 阳性的患者,术后第 2 天复查血清 SCC - Ag 有 11 例未转阴,其中全部为浸润深间质者,Ⅱ_A 期以上者 3 例,淋巴结转移者 7 例,肿瘤直径 $> 4 \text{ cm}$ 者 6 例,由此可见,术后 SCC - Ag 未能转阴与其存在影响预后高危因素有关,预示着预后较差。另外,所有未转阴患者均为浸润深间质者,这是否表明宫颈间质浸润的深浅对术后 SCC - Ag 值的高低有着重要影响尚不能定论,这需要在今后的研究中进一步探讨。有研究显示,血清 SCC - Ag 可在宫颈鳞癌复发的临床症状出现前 6.0 ~ 7.8 个月升高,这表明血清 SCC - Ag 在宫颈鳞癌治疗后的随访中起到重要的警示作用,在宫颈鳞癌术后的随访过程中,一旦发生血清 SCC - Ag 升高,需增加患者的随访次数,密切关注患者的临床征象,以便早发现早治疗,从而提高患者的生存率^[12]。

总之,血清 SCC - Ag 作为宫颈鳞癌较为特异的肿瘤标志物,在宫颈鳞癌诊治,术前、预后及疗效的评估,以及治疗后的随访中都有着非常重要的指导意义。

参考文献

- 1 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 人民卫生出版社, 2013:304 - 308
- 2 张少华. 血清鳞状上皮细胞癌抗原的研究进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(16): 3504 - 3505
- 3 Farzaneh F, Shahghasempour S, Noshine B, *et al.* Application of tumor markers SCC - Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9): 3911 - 3914
- 4 曾艳,安贵峰,梁桂云. 血清鳞状细胞抗原在宫颈鳞状细胞癌中的意义[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13): 56 - 58
- 5 孙桂芳,尹香花,郁雯. 血清鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(24): 3965 - 3966
- 6 Van de Lande J, Davelaar EM, Von Mensdorff - Pouilly S, *et al.*

- SCC - Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112 (1): 119 - 125
 - 7 努尔满古力·肉孜, 玛依努尔·尼牙孜. 鳞状上皮细胞癌抗原与宫颈癌患者血清相关性及其临床意义[J]. 新疆医学, 2014, 44: 13 - 16
 - 8 温耀兰, 张铁清. 术前血清 SCCA 水平与宫颈鳞癌生物学行为的关系[J]. 医学理论与实践, 2013, 26 (21): 2813 - 2815
 - 9 Wang W, Jia HL, Huang JM, *et al.* Identification of biomarkers for lymph node metastasis in early - stage cervical cancer by tissue - based proteomics[J]. Br J Cancer. 2014, 110 (7): 1748 - 1758
 - 10 段传菊, 张虹. 早期宫颈鳞癌患者盆腔淋巴结转移的相关因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23 (11): 860 - 863
 - 11 李秀芳, 马媛, 林立红, 等. 宫颈癌淋巴结转移风险的临床及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (10): 1424 - 1427
 - 12 Bedkowska GE, Lawicki S, Szmitkowski M. New tumour markers useful in diagnostics and monitoring of cervical cancer[J]. Przegl Lek, 2007, 64 (12): 1022 - 1027
- (收稿日期: 2016 - 03 - 15)
(修回日期: 2016 - 03 - 28)

三阴性乳腺癌患者化疗诱发中性粒细胞减少症对预后的影响

周彦君 陆肖玮

摘要 目的 评估三阴性乳腺癌患者引起化疗诱导粒细胞减少症对预后的影响。**方法** 回顾性研究笔者医院接受环磷酰胺联合表柔比星 4 周期序贯多西他赛 4 周期 (EC × 4 - T × 4) 方案化疗 117 例三阴性乳腺癌患者数据。按照中性粒细胞减少症程度分组, 无中性粒细胞减少 (中性粒细胞计数 $\geq 2.0 \times 10^9/L$) 为 1 组、轻度中性粒细胞减少 [$(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/L$] 为 2 组、重度中性粒细胞减少 ($< 0.9 \times 10^9/L$) 为 3 组。**结果** 各组临床病理特征比较, 差异无统计学意义, 比较 1 组与 2 组总生存时间差异有统计学意义 ($P = 0.000$), 1 组与 3 组总生存时间差异有统计学意义 ($P = 0.022$)。单因素分析中, 病理 T 分期、N 分期、Ki - 67、脉管癌栓及中性粒细胞减少症是影响 OS 的因素 ($P = 0.002$ 、 $P = 0.000$ 、 $P = 0.021$ 、 $P = 0.004$ 、 $P < 0.05$)。在多因素分析中, 轻度粒细胞减少症死亡风险比为 0.581 (95% CI: 0.546 ~ 0.785, $P = 0.005$), 重度粒细胞减少症死亡风险比为 0.623 (95% CI: 0.612 ~ 0.798, $P = 0.005$)。**结论** 中性粒细胞减少症提示患者预后较好, 可能是化疗有效性的表现。

关键词 乳腺癌 化疗 中性粒细胞减少症 预后

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.034

Effect of Chemotherapy - induced Neutropenia in the Prognosis in Triple Negative Breast Cancer Patients. Zhou Yanjun, Lu Xiaowei. Department of The Breast, Wuxi Hospital for Maternal and Child Health Center, Jiangsu 214000, China

Abstract Objective To assess the association between chemotherapy - induced neutropenia and increased survival in triple negative breast cancer patients. **Methods** Data from a retrospective survey for triple negative breast cancer patients in our hospital were reviewed. 117 patients who had been treated with four cycles of cyclophosphamide plus epirubicin, and four cycles of doctaxel (EC × 4 - T × 4) were studied. The patients were divided into three group according to their degree of neutropenia, group 1 was with absent neutropenia (the count of neutrophils $\geq 2.0 \times 10^9/L$), group 2 was with mild neutropenia [$(1.0 - 1.9) \times 10^9/L$], group 3 was with severe neutropenia ($< 0.9 \times 10^9/L$). **Results** The clinilical and pathologic features in three groups had no statistical difference. In univariate analysis, the T classification, N classification, Ki - 67, vascular tumor emboli and neutropenia significantly effected OS ($P = 0.002$, $P = 0.000$, $P = 0.021$, $P = 0.004$, $P < 0.05$). In multivariate analysis, hazard ratios of death were 0.581 (95% CI: 0.546 - 0.785; $P = 0.005$) for patients with mild neutropenia, and 0.623 (95% CI: 0.612 - 0.798; $P = 0.005$) for those with severe neutropenia. **Conclusion** Neutropenia occurring in triple negtive breast cancer patients predicted good prognosis, It may be the biomarker of chemo - therapy efficacy.

Key words Breast; cancer; Chemotherapy; neutropenia; Prognosis

作者单位: 214000 无锡市妇幼保健院乳腺科

通讯作者: 陆肖玮, 电子信箱: wxluxiaowei@126.com